

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : C07C 275/28, 273/18 A61K 31/17		AI	(11) Numéro de publication internationale: WO 91/13862 (43) Date de publication internationale: 19 septembre 1991 (19.09.91)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00195 (22) Date de dépôt international: 11 mars 1991 (11.03.91) (30) Données relatives à la priorité: 90/03187 13 mars 1990 (13.03.90) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 20, avenue de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). CAPET, Marc [FR/FR]; 10, rue de la Galaise, F-94320 Thiais (FR). COTREL, Claude [FR/FR]; 17, avenue du Dr.-Arnold-Netter, F-75012 Paris (FR). GUYON, Claude [FR/FR]; 17 bis, avenue Henri-Martin, F-94100 Saint-Maur-des-Fosses (FR). MAN-FRE, Franco [FR/FR]; 40, rue Clément-Perrot, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). ROUSSEL, Gérard [FR/FR]; 20 ter, rue des Carrières, F-91450 Soisy-sur-Seine (FR).		(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets - B. 144, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), NL (brevet européen), NO, SE (brevet européen), SU, US. Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.	
(54) Title: DERIVATIVES OF UREA, THEIR PREPARATION AND MEDICAMENTS CONTAINING THEM (54) Titre: DERIVES DE L'UREE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT			
<div style="text-align: center;"> <p style="text-align: center;">CH<sub>2</sub> - CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub></p> <p style="text-align: center;">(I)</p> </div>			
(57) Abstract Compounds of the formula (I) in which R <sub>1</sub> is an alkyl radical, R <sub>2</sub> is a phenyl radical or a -(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> -CO-R <sub>4</sub> chain in which m is 0, 1 or 2 and R <sub>4</sub> is a hydroxy, alkoxy or amino radical, R <sub>3</sub> is a hydrogen atom or an alkyl, alkoxy or alkylthio radical, n is 0 or 1, their preparation and the medicaments containing them.			
(57) Abrégé Composés de formule (I) dans laquelle R <sub>1</sub> représente un radical alkyle, R <sub>2</sub> représente un radical phényle ou une chaîne -(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> -CO-R <sub>4</sub> dans laquelle m est égal à 0, 1 ou 2 et R <sub>4</sub> représente un radical hydroxy, alkoxy ou amino, R <sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou alkylthio, n est égal à 0 ou 1, leur préparation et les médicaments les contenant.			

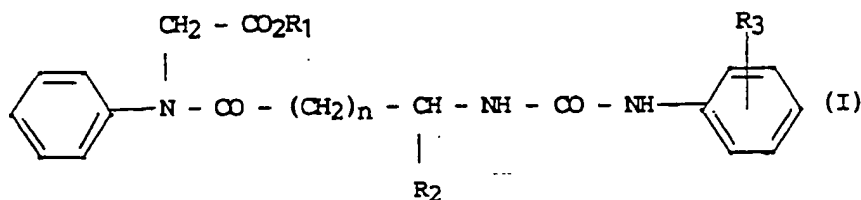
**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark				

DERIVES DE L'UREE, LEUR PREPARATION  
ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne des composés de formule :



leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I) :

-R<sub>1</sub> représente un radical alkyle,

-R<sub>2</sub> représente un radical phényle ou une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-R<sub>4</sub> dans laquelle m est égal à 0, 1 ou 2 et R<sub>4</sub> représente un radical hydroxy, alcoxy ou amino,

-R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle, alcoxy ou alkylthio,

-n est égal à 0 ou 1.

Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux alkyle et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

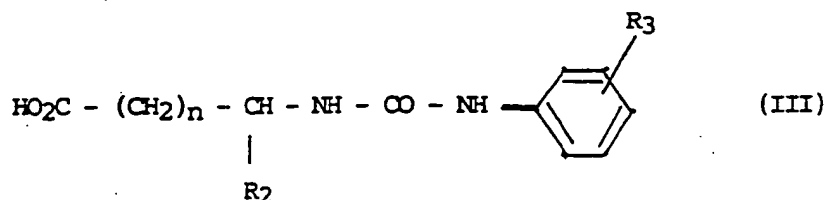
Dans la formule (I), les atomes d'halogène sont de préférence des atomes de chlore, de brome ou de fluor.

Les racémiques et les énantiomères des composés de formule (I) font partie de l'invention.

Les composés de formule (I), pour lesquels R<sub>2</sub> représente un radical phényle ou une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-R<sub>4</sub> dans laquelle m est égal à 0, 1 ou 2 et R<sub>4</sub> représente un radical alcoxy, peuvent être obtenus par action d'une amine de formule :



dans laquelle R<sub>1</sub> a les mêmes significations que dans la formule (I), sur un acide de formule :



dans laquelle n et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la  
5 formule (I) et R<sub>2</sub> a les mêmes significations que précédemment, ou un dérivé réactif de cet acide.

Lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazolecarbonyle dans un solvant inerte tel qu'un éther (par exemple THF, dioxanne), un amide (par exemple DMF) ou un solvant chloré (par exemple chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

15 Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte, un halogénure d'acide ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide).

On opère alors soit en milieu organique, éventuellement en  
20 présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (par exemple une trialkylamine, une pyridine, le diaza-1,8 bicyclo[5.4.0] undécène-7 ou le diaza-1,5 bicyclo[4.3.0] nonène-5), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de  
25 reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse

(soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

Les amines de formule (II) peuvent être obtenues par action  
5 d'aniline sur un dérivé de formule :



dans laquelle  $\text{R}_1$  a les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène (de préférence chlore ou brome).

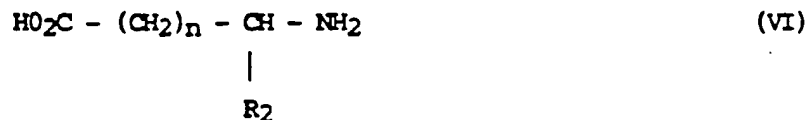
10 Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, à la température d'ébullition du solvant.

Les dérivés de formule (IV) peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans le Beilstein  
15 2,213 et 2,197.

Les acides de formule (III) peuvent être préparés par action d'un phénylisocyanate de formule :



dans laquelle  $\text{R}_3$  a les mêmes significations que dans la formule  
20 (I), sur un dérivé de formule :



dans laquelle n a les mêmes significations que dans la formule (I)

et R<sub>2</sub> représente un radical phényle ou une chaîne  $-(CH_2)_m-CO-R_4$  dans laquelle m est égal à 0, 1 ou 2 et R<sub>4</sub> représente un radical alcoxy.

5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du solvant.

10 Les isocyanates de formule (V) peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par R. RICHTER et coll., The Chemistry of Cyanate and their thio derivatives, S. PATAI, part 2, Wiley New York (1977).

15 Les dérivés de formule (VI) pour lesquels R<sub>2</sub> représente une chaîne  $-(CH_2)_m-CO-R_4$  dans laquelle R<sub>4</sub> représente un radical alcoxy peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par D. COLEMAN, J. Chem. Soc., 2294 (1951).

20 Les composés de formule (I) pour lesquels R<sub>2</sub> représente une chaîne  $-(CH_2)_m-CO-R_4$  dans laquelle R<sub>4</sub> représente un radical hydroxy peuvent être préparés par hydrolyse du composé correspondant de formule (I) pour lequel R<sub>4</sub> représente un radical alcoxy.

25 Cette hydrolyse s'effectue généralement au moyen d'une base telle que la soude ou la potasse, dans un solvant inerte tel que l'eau, un alcool ou un mélange de ces solvants, à une température voisine de 20°C suivie de l'action d'un acide pour libérer le produit sous forme acide.

30 Les composés de formule (I) pour lesquels R<sub>2</sub> représente une chaîne  $-(CH_2)_m-CO-R_4$  dans laquelle R<sub>4</sub> représente un radical amino peuvent être obtenus par action d'ammoniac sur le composé correspondant pour lequel R<sub>4</sub> représente un radical alcoxy.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un alcool tel que le méthanol, l'éthanol, à une température voisine de 25°C.

Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être

obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon W.H. PIRCKLE et coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux.

5 Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple, par cristallisation, chromatographie, extraction...

Les composés de formule (I) pour lesquels R<sub>4</sub> représente un radicalhydroxy, peuvent être transformés en sels métalliques ou en  
10 sels d'addition avec les bases azotées selon des méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac ou d'une amine sur un composé de formule (I), dans un solvant tel qu'un alcool, un éther ou l'eau ou par réaction  
15 d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium,  
20 potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthylglucamine).

25 Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de la cholécystokinine (CCK) et de la gastrine et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système  
30 nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de  
la maladie de Parkinson, de la diskinésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des  
35 désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs de

l'oesophage inférieur, du colon et de l'intestin, et comme régulateur de l'appétit.

Ces composés ont également un effet de potentialisation sur l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs de la OCK a été déterminée selon une technique inspirée de celle de A. SAITO et coll., J. Neuro. Chem., 37, 483-490 (1981) au niveau du cortex cérébral et au niveau du pancréas.

Dans ces tests, la  $CI_{50}$  des composés de formule (I) est généralement égale ou inférieure à 1000 nM.

Par ailleurs, il est connu que les produits qui reconnaissent les récepteurs centraux de la OCK ont une spécificité similaire pour les récepteurs de la gastrine dans le tractus gastro-intestinal (BOCK et coll., J. Med. Chem., 32, 16-23 (1989); REYFELD et coll., Am. J. Physiol., 240, G255-266 (1981); BEINFELD et coll., Neuropeptides, 3, 411-427 (1983)).

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur  $DL_{50}$  est généralement supérieure à 40 mg/kg par voie sous-cutanée chez la souris.

Les composés préférés sont ceux pour lesquels  $R_1$  représente un radical tert-butyle.

D'un intérêt particulier, sont les composés suivants :

- {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 phényl-3 N-phényl-propionamido}-2 acétate de tert-butyle-(RS).
- [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) N-phényl-succinamate de méthyle-(RS).
- acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) N-phényl-succinamique-(RS).
- [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) N-phényl-succinamide-(RS).
- [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-4 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) N-phényl-glutaramate de méthyle-(RS).
- acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-4 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) N-phényl-glutaramique-(RS).



Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

#### EXEMPLE 1

Une suspension de 4,1 g d'anilino acétate de tert-butyle et  
5 de 5,97 g d'acide[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 phényl-3 propionique-(R,S) dans 50 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane anhydre est chauffée à reflux. On ajoute alors 1,45 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle en maintenant le reflux jusqu'à la fin du dégagement gazeux. Le mélange réactionnel est alors versé dans 30 cm<sup>3</sup> d'une solution  
10 aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis on ajoute 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Après deux recristallisations  
15 successives d'abord dans un mélange d'oxyde de diéthyle et d'oxyde de diisopropyle (50-50 en volumes) puis dans l'oxyde de diéthyle, on obtient 5,4 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 phényl-3 N-phényl- propionamido)-2 acétate de tert-butyle-(RS).

L'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 phényl-3 propionique-(RS) peut être préparé de la manière suivante : à une  
20 suspension de 6,6 g d'acide amino-3 phényl-3 propionique-(RS) et de 3,36 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute en 1 minute, 5,14 cm<sup>3</sup> d'isocyanate de méthyl-3 phényle. Le mélange est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C puis est extrait par 3 fois 75 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organi-  
25 que est lavée par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, les extraits aqueux sont réunis et acidifiés jusqu'à pH 1 par une solution aqueuse 4N d'acide chlorhydrique. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché sous pression réduite (0,07 kPa) à 40°C. On obtient ainsi  
30 8,7 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 phényl-3 propionique-(RS) fondant à 164°C.

EXEMPLE 2

A une suspension de 7,5 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthoxycarbonyl-3 propionique-(RS) et de 5,55 g de N-phényl-glycinate de tert-butyle dans 500 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane au reflux, on ajoute 3,2 g de chlorure de thionyle. Le milieu réactionnel est encore agité pendant 15 minutes au reflux, puis refroidi à 50°C et versé dans 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10 %. La phase organique est décantée, lavée par 150 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur 120 g de silice (0,063- 0,200 mm) contenus dans une colonne de 2,4 cm de diamètre [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (99,5-0,5 en volumes)] en recueillant des fractions de 40 cm<sup>3</sup>. Les fractions 20 à 56 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. On obtient, après cristallisation dans l'oxyde de diéthyle, 2,6 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 N-(tert-butoxycarbonyl- méthyl) N-phényl-succinamate de méthyle-(RS) fondant à 149°C.

L'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthoxycarbonyl-3 propionique-(RS) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 16,1 g d'acide amino-2 méthoxycarbonyl-3 propionique-(RS) et de 8,4 g de bicarbonate de sodium dans 160 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute 13,3 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle en 30 minutes à 17°C. Le milieu réactionnel est encore agité pendant 16 heures puis l'insoluble est filtré. Le filtrat est amené à pH 1 par de l'acide chlorhydrique 4N et extrait par trois fois 15 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les extraits sont réunis, lavés par deux fois 15 cm<sup>3</sup> d'eau, séchés sur sulfate de magnésium puis amenés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 70°C. Après cristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient 24 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthoxycarbonyl-3 propionique-(RS).

L'acide amino-2 méthoxycarbonyl-3 propionique-(RS) peut être préparé selon la méthode décrite par D. COLEMAN, J. Chem. Soc., 2294 (1951).

EXEMPLE 3

A une solution de 3,5 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) N-phényl-succinamate de méthyle-(RS) dans 120 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 7,5 cm<sup>3</sup> de soude normale. Le milieu réactionnel est agité 24 heures à une température voisine de 20°C, puis on évapore le méthanol sous pression réduite (2,7 kPa) à 60°C. Le résidu est dilué par 210 cm<sup>3</sup> de soude 0,005 N. La phase aqueuse est lavée par deux fois 70 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, amenée à pH acide par de l'acide chlorhydrique 4N et extraite par trois fois 80 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium et amenés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 70°C. Après cristallisation dans l'oxyde de diéthyle, on obtient 1,6 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) N-phényl-succinamique-(RS) fondant à 198°C.

EXEMPLE 4

Dans une solution de 4,7 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) N-phényl-succinamate de méthyle-(RS) dans 150 cm<sup>3</sup> de méthanol, on fait passer un courant d'ammoniac pendant 11 heures à une température voisine de 25°C. La solution est ensuite dégazée par un courant d'azote et concentrée sous vide (2,7 kPa) à 60°C. Le résidu est cristallisé dans l'oxyde de diéthyle et le solide extrait par 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La solution ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur 25 g de silice (0,063-0,200 mm) contenus dans une colonne de 1,6 cm de diamètre [éluant : 1100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis chlorure de méthylène-méthanol (98,5-1,5 en volumes)] en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions 80 à 127 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 60°C. On obtient, après cristallisation dans l'éther de pétrole 1,1 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-(tert-butoxycarbonyl- méthyl) N-phényl-succinamide-(RS) fondant à 192°C.

EXEMPLE 5

On opère d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2, mais à partir de 1,47 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthoxycarbonyl-4 butyrique-(RS), de 1,04 g de N-phényl-glycinate de tert-butyle et de 0,60 g de chlorure de thionyle. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur 50 g de silice (0,063-0,200 mm) contenus dans une colonne de 1,8 cm de diamètre [éluant : 225 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène puis chlorure de méthylène-méthanol (99-1 en volumes)] en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions 36 à 40 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. On obtient, après cristallisation dans l'oxyde de diéthyle puis recristallisation dans un mélange d'hexane et d'éthanol (85-15 en volumes), 1,9 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-4 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) N-phényl-glutaramate de méthyle-(RS) fondant à 139°C.

L'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthoxycarbonyl-4 butyrique-(RS) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 2 pour la préparation de l'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthoxycarbonyl-3 propionique-(RS), mais à partir de 16,1 g d'acide amino-2 méthoxycarbonyl-4 butyrique-(RS) et de 13,3 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. On obtient ainsi 23,5 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthoxycarbonyl-4 butyrique-(RS) fondant à 127°C.

EXEMPLE 6

On opère comme à l'exemple 3, mais à partir de 4,7 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-4 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) N-phényl-glutaramate de méthyle-(RS) et de 9,7 cm<sup>3</sup> de soude normale. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur 60 g de silice (0,063-0,200 mm) contenus dans une colonne de 2,4 cm de diamètre [éluant : 1000 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène-méthanol

(99-1 en volumes) puis chlorure de méthylène-méthanol (97-3 en volumes)] en recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Les fractions 42 à 105 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 60°C. On obtient, après cristallisation dans l'oxyde de diéthyle 1,45 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-4 N-(tert-butoxycarbonylméthyl) N-phényl-glutaramique-(RS) fondant à 191°C.

La présente invention concerne également les médicaments constitués par au moins un composé de formule (I) à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops, des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou des solutions non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile

d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions, des collyres, des collutoires, des gouttes nasales ou des aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la OCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le traitement et la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la maladie de Parkinson, de la diskinésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale et de certaines tumeurs de l'oesophage inférieur, du colon et de l'intestin, comme potentialisateur de l'activité analgésique des médicaments analgésiques narcotiques et non narcotiques et comme régulateur de l'appétit.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,05 g et 1 g par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon  
5 l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

10	- {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 phényl-3 N-phényl propionamido}-2 acétate de tert-butyle-(RS)....	50 mg
	- Cellulose .....	18 mg
	- Lactose .....	55 mg
	- Silice colloïdale .....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique .....	10 mg
15	- Talc .....	10 mg
	- Stéarate de magnésium .....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

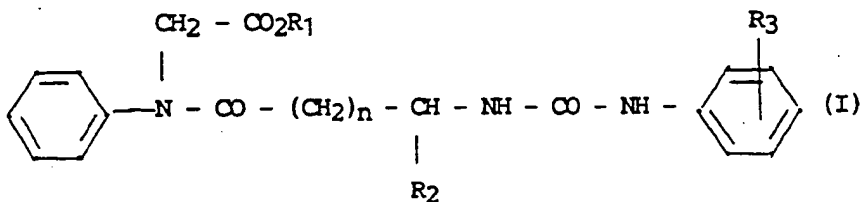
20	- {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 N-(tert-butoxy- carbonylméthyl) N-phényl-succinamate de méthyle- (RS) .....	50 mg
	- Lactose .....	104 mg
	- Cellulose .....	40 mg
25	- Polyvidone .....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique .....	22 mg





REVENDICATIONS

1. Composés de formule :



dans laquelle :

- 5 - R<sub>1</sub> représente un radical alkyle,
  - R<sub>2</sub> représente un radical phényle ou une chaîne  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{R}_4$  dans laquelle m est égal à 0, 1 ou 2 et R<sub>4</sub> représente un radical hydroxy, alcoxy ou amino,
  - R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un
  - 10 radical alkyle, alcoxy ou alkylthio,
  - n est égal à 0 ou 1,
- étant entendu que les radicaux alkyle et alcoxy et les portions alkyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ainsi que leurs racémiques et énantiomères
- 15 et leurs sels.

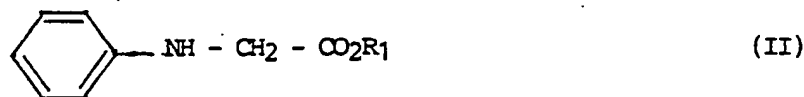
2 - Composés selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical tert-butyle.

3 - Composés selon l'une des revendications 1 ou 2 pour lesquels les atomes d'halogène sont les atomes de

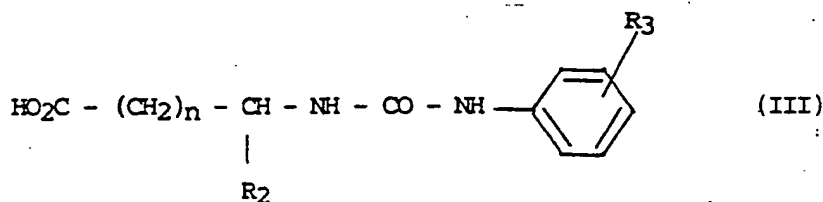
20 chlore, brome ou fluor.

4 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>2</sub> représente un radical phényle ou une chaîne  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{R}_4$  dans laquelle m est égal à 0, 1 ou 2 et R<sub>4</sub> représente un radical

alcoxy caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule :



5 dans laquelle R<sub>1</sub> a les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un acide de formule :



10 dans laquelle n et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et R<sub>2</sub> a les mêmes significations que précédemment, ou un dérivé réactif de cet acide puis isole le produit.

15 5 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>2</sub> représente une chaîne  $\text{---(CH}_2)_m\text{---CO---R}_4$  dans laquelle m est égal à 0, 1 ou 2 et R<sub>4</sub> représente un radical hydroxy caractérisé en ce que l'on hydrolyse les composés de formule (I) correspondants pour lesquels R<sub>4</sub> représente un radical alcoxy puis isole le produit.

20 6 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>2</sub> représente une chaîne  $\text{---(CH}_2)_m\text{---CO---R}_4$  dans laquelle m est égal à 0, 1 ou 2 et R<sub>4</sub> représente un radical amino caractérisé en ce que l'on fait réagir l'ammoniac sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R<sub>4</sub> représente un radical alcoxy puis

isole le produit.

7 - Médicaments caractérisés, en ce qu'ils contiennent en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1.

5

8 - Médicaments selon la revendication 7 pour le traitement ou la prévention des désordres liés à la OCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR91/00195

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. <sup>5</sup> : C07C 275/28, C07C 273/18, A61K 31/17								
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: right; font-size: small;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%; border: none;">Classification System</td> <td style="border: none;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="border: none; padding-top: 10px;">Int. Cl.<sup>5</sup></td> <td style="border: none; padding-top: 10px;">C07C 275/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: x-small;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup></div>			Classification System	Classification Symbols	Int. Cl. <sup>5</sup>	C07C 275/00		
Classification System	Classification Symbols							
Int. Cl. <sup>5</sup>	C07C 275/00							
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; font-size: x-small;">Category <sup>*</sup></th> <th style="width: 70%; font-size: x-small;">Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 20%; font-size: x-small;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">A, P</td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">EP, A, 0397556 (RHONE-POULENC SANTE) 14 November 1990, ---</td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"></td> </tr> </tbody> </table> <div style="font-size: x-small; margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div> </div>			Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	A, P	EP, A, 0397556 (RHONE-POULENC SANTE) 14 November 1990, ---	
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>						
A, P	EP, A, 0397556 (RHONE-POULENC SANTE) 14 November 1990, ---							
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; padding: 5px;">           Date of the Actual Completion of the International Search   <div style="font-size: large; font-weight: bold;">3 June 1991 (03.06.91)</div> </td> <td style="width: 50%; border: none; padding: 5px;">           Date of Mailing of this International Search Report   <div style="font-size: large; font-weight: bold;">29 August 1991 (29.08.91)</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; border: none; padding: 5px;">           International Searching Authority   <div style="font-size: large; font-weight: bold;">European Patent Office</div> </td> <td style="width: 50%; border: none; padding: 5px;">           Signature of Authorized Officer         </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search  <div style="font-size: large; font-weight: bold;">3 June 1991 (03.06.91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report  <div style="font-size: large; font-weight: bold;">29 August 1991 (29.08.91)</div>	International Searching Authority  <div style="font-size: large; font-weight: bold;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer		
Date of the Actual Completion of the International Search  <div style="font-size: large; font-weight: bold;">3 June 1991 (03.06.91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report  <div style="font-size: large; font-weight: bold;">29 August 1991 (29.08.91)</div>							
International Searching Authority  <div style="font-size: large; font-weight: bold;">European Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer							

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)

FR 9100195  
SA 46040

5.

Y

2

九

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 91/00195

Demande internationale N°

<b>I. LASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>10</sup> Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB <sup>5</sup> : C 07 C 275/28, C 07 C 273/18, A 61 K 31/17		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB <sup>5</sup>	C 07 C 275/00	
Documentation consultée outre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie *	Identification des documents cités, <sup>11</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>12</sup>	N° des revendications visées <sup>13</sup>
A, P	EP, A, 0397556 (RHONE-POULENC SANTE) 14 novembre 1990  -----	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</li> <li>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</li> <li>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</li> <li>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</li> <li>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</li> </ul> </div> <div style="width: 48%;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</li> <li>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</li> <li>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</li> <li>« &amp; » document qui fait partie de la même famille de brevets</li> </ul> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
3 juin 1991	23.02.91	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Nuria TORIBIO	

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (Janvier 1985)

FR 9100195  
SA 46040

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 16/08/91.  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0397556	14-11-90	FR-A- 2646847 JP-A- 3056453	16-11-90 12-03-91
-----			

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**